

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS



ANNEE 1970

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Hervé BRIGNONEN

Né le 3 Avril 1945 à Beaugency (Loiret)

Présentée et soutenue publiquement le

TITRAGE DE LA PROTEINE π PAR INHIBITION DE L'HEMAGGLUTINATION PASSIVE
EVALUATION DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE
CHEZ LE SUJET NORMAL ET DANS DIVERS ETATS PATHOLOGIQUES

PRESIDENT : Monsieur le Professeur Jean HAZARD

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux de Paris

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1970

T H E S E

N°

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

Monsieur B R I G N O N E N H e r v é
né le 3 avril 1945 à Beaugency (Loiret)

Présentée et soutenue publiquement le

TITRAGE DE LA PROTEINE γ PAR INHIBITION DE L'HEMAGGLUTINATION PASSIVE
EVALUATION DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE
CHEZ LE SUJET NORMAL ET DANS DIVERS ETATS PATHOLOGIQUES

Président : Monsieur le Professeur Jean HAZARD
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux de Paris



A notre Président de thèse,

Monsieur le Professeur Jean HAZARD
Professeur à la Faculté de Médecine de PARIS
Médecin des Hôpitaux de PARIS

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve, ici, l'expression de notre
respectueuse reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550208_0016

A Monsieur le Docteur Charles BLATRIX

Chef de Service à l'Hôpital Intercommunal de CRETEIL
Chef de Laboratoire au Centre National de Transfusion
Sanguine

Qui a bien voulu m'initier aux méthodes de la
biologie et m'associer à ses recherches en me
confiant ce travail.

Avec toute ma gratitude.

.../

A Monsieur le Docteur Jean FAUVET

Chef de Service à l'Institut Gustave ROUSSY

Qui m'a dispensé un enseignement
sémiologique et clinique si précieux.

.../

A. mes Maîtres :

Monsieur le Professeur BOUR

Monsieur le Professeur DEROT

Monsieur le Professeur SICARD

Monsieur le Professeur DEGOS

Monsieur le Professeur COSTE

Monsieur le Professeur LESOBRE

Monsieur le Professeur MOLLARET

Monsieur le Professeur TURPIN

Monsieur le Professeur REDON

En témoignage de tout mon respect.

.../

A ma Mère,

A mon Père,

Qui m'a tant aidé et encouragé au cours
de mes études médicales.

A ma Soeur,

A mon Frère,

A ma Famille,

A tous mes Amis,

Avec toute mon affection.

I N T R O D U C T I O N

L'isolement d'une protéine plasmatique nouvelle a été effectué en 1961, au Centre National de Transfusion Sanguine par M. STEINBUCH, R. AUDRAN, J. LOEB. Ces auteurs lui ont donné le nom de protéine π . (1)

Il s'agit d'une protéine de nature euglobulinique, dont la mobilité électrophorétique sur papier est celle d'une α_2 globuline rapide (plus rapide que l'haptoglobine, la céruloplasmine ou l' α_2 macroglobuline), et qui, en électrophorèse sur gel d'amidon, occupe une position très caractéristique, entre la β_1C et la β_1A globuline (α_2 lente). Une affinité manifeste pour le zinc a été démontrée, sans que l'on puisse affirmer que ce métal entre dans la structure de la protéine. (4)

En 1965, K. HEIDE, N. HEIMBURGER, H. HAUPT décrivent une nouvelle protéine sérique, "inter-alpha-trypsin-inhibitor", dont l'extrême labilité thermique (à 56°) contraste avec la stabilité en tant qu'inhibiteur de la trypsine. En électrophorèse en gel d'amidon, elle migre au voisinage de la transferrine ; en électrophorèse sur papier, elle a la mobilité d'une "inter-alpha-globuline".

C'est une glycoprotéine qui a un coefficient de sédimentation de 6,4, très labile, qui se dissocie très facilement en fragments ayant un coefficient de sédimentation de 4,4.

Ces caractéristiques et son activité antitryptique ont permis d'assimiler cet "inter-alpha-trypsin-inhibitor" à la protéine π . (5)

L'action antiprotéase a été étudiée secondairement par M. STEINBUCH et coll. La protéine π , avec l' α_1 antitrypsine, et l' α_2 macroglobuline fait partie des antiprotéases sériques. A ce titre, elle correspond au troisième inhibiteur sérique postulé par RATNOFF et coll. en 1954, puisqu'elle résiste à la fois à la chaleur et à l'action de la méthylamine.

Cette action antiprotéase est particulièrement nette en ce qui concerne l'inhibition de l'activité tryptique étudiée dans les systèmes fibrinogénolytique, caséinolytique et estérasique.

Elle est supérieure à celle de l' α_2 macroglobuline et supérieure ou égale à celle de l' α_1 antitrypsine.

Il faut signaler à ce propos que cette dernière possède une concentration plasmatique (3 g/l) au moins dix fois supérieure à la protéine π (environ 200 mg/l), ce qui explique que son activité antitryptique est secondaire in vivo.

Le but de notre travail est de préciser la concentration plasmatique de la protéine γ à l'état normal et dans divers états pathologiques.

Nous n'avons utilisé qu'une seule méthode de dosage, qui est semiquantitative, l'inhibition de l'hémagglutination passive.

L'isolement et la description d'une protéine plasmatique nouvelle ont été effectués en 1961, au Centre National de Transfusion Sanguine, par M. STEINBUCH, R. AUDRAN et J. LOEB. (1)

Ces auteurs lui ont donné le nom de protéine π .

C'est en isolant l'haptoglobine que cette découverte a pu être effectuée.

M. STEINBUCH et M. QUENTIN ont montré, en 1961, qu'il était possible d'isoler l'haptoglobine par un procédé chromatographique simple (2), en adsorbant à pH₅, et à une molarité de tampon acétate de 0,03M, le plasma préalablement dilué. L'élution de l'haptoglobine était effectuée au même pH, mais à 0,1M de molarité acétate. A 0,2M, était obtenue la céruloplasmine, accompagnée d'une α_1 globuline, et c'est à 0,3M que fut obtenue une α_2 globuline, la protéine π .

Sur papier, cette protéine a une mobilité électrophorétique de type α_2 globuline, bien qu'elle soit un peu plus rapide que l'haptoglobine, la céruloplasmine, ou l' α_2 macroglobuline.

En gel d'amidon, sa migration est plus lente que celle de la transferrine, et sa position très caractéristique se situe entre la β_1C globuline et la β_1A globuline.

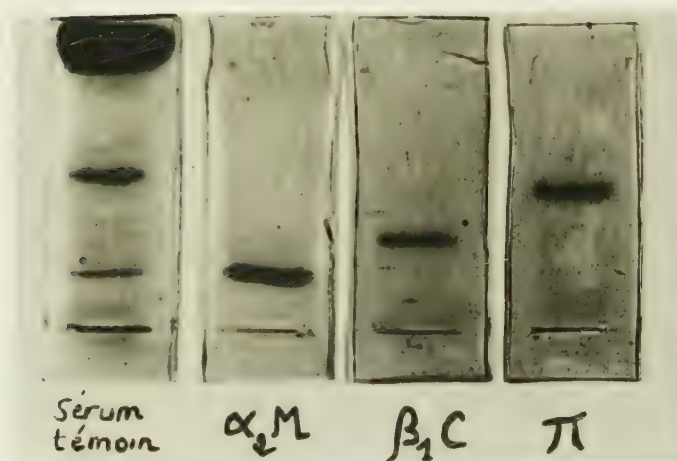
C'est donc là une mobilité de type α_2 globuline lente, mais toutefois plus rapide que l' α_2 macroglobuline. (6)

Cette position $\alpha\beta$, l'absence d'activité oxydase, et l'absence de cuivre ont permis de distinguer, dès 1961, la protéine π de l'haptoglobine et de la céruloplasmine. (3)

1° Electrophorèse sur acétate de cellulose de la protéine π . (Purifiée, 0,4 %)



2° Electrophorèse en gel d'amidon (micro-méthode) de la protéine π .



ISOLEMENT DE LA PROTEINE π

M. STEINBUCH et coll. ont isolé la protéine π par le procédé suivant.

En effectuant la chromatographie à un pH différent (5,8 au lieu de 5), et à une molarité de tampon . . . acétate différente (0,1M au lieu de 0,03M), en éliminant la prothrombine, et les facteurs VII, IX et X par adsorption préalable du plasma ou du sérum par 1 % de phosphate tricalcique léger pour éviter la contamination des préparations, l'élution de la céruloplasmine est possible à 0,2M.

Après lavage abondant, la protéine π est élue à 0,3 % et à pH 5,8, accompagnée de quelques impuretés.

A partir de l'éluat, elle est alors précipitée par abaissement de la force ionique, et acidification à pH₅ par addition d'acide borique à 2 %, ou précipitée par l'alcool à 20 % au pH de l'élution.

Une nouvelle chromatographie, effectuée dans les mêmes conditions, permet l'obtention d'une préparation homogène.

A partir de la Fraction III du fractionnement de routine (à pH 5,1 et à 15 % d'alcool) les auteurs ont indiqué que la protéine π obtenue avec la technique chromatographique précédente, se dénaturait beaucoup plus facilement qu'à partir du plasma.

CARACTERES PHYSIQUES

POIDS MOLECULAIRE

Le poids moléculaire de la protéine π est d'environ 180.000. L'ultracentrifugation d'une préparation homogène indique un composant 7 S.

LABILITE

L'originalité très grande de cette protéine réside en une labilité exceptionnelle. (6) (28)

Le vieillissement, certains agents chimiques, certains enzymes entraînent la formation de composants dont la mobilité électrophorétique est accrue en gel d'amidon et dont l'indice de sédimentation est plus faible. (6)

Le chauffage à 56°C pendant quelques minutes provoque l'apparition d'un agrégat moléculaire, mis en évidence sur gel d'amidon, alors que la mobilité électrophorétique sur papier est inchangée.

Cette agrégation moléculaire n'est pas empêchée par l'addition de certains produits (4) tels le salicylate (concentration maximale testée 2,9 %), le glucose (7 %), le lactose (15 %), la chloramine T (0,5 %), l'urée (6 M), la P-phénylènediamine (0,05 %), l'acide ascorbique (1 %), la méthylamine (0,25M) l'E.D.T.A. (2 %), la diméthylsulfoxyde (2 %). Seul, le glycérol, à une concentration d'au moins 30 %, stabilise la protéine π au cours du chauffage.

Traitée par le $0,05M\ KIO_4$, puis chauffée, la protéine π s'agrège, comme la protéine témoin, mais on ne décèle plus d'acide sialique. (4)

Non traitée, et chauffée à $56^\circ C$, elle présente une constante de sédimentation de 17 S à 18 S.

Après seulement 5 minutes de chauffage à $56^\circ C$, plus de 50 % d'une préparation à 1 % sont transformés en composant lourd.

Le vieillissement provoque l'apparition d'un produit de dégradation dont l'indice de sédimentation varie de 4,2 S à 4,5 S.

LABILITE ANTIGENIQUE

La labilité antigénique de la protéine π est encore plus exceptionnelle, ainsi qu'en témoignent les variations importantes de l'activité anticomplémentaire étudiées par R. AUDRAN et M. STEINBUCH, conjointement à celles de la transferrine et la céruloplasmine. (7)

Dans la méthode employée (26) - étude du complexe antigène-anticorps, l'anticorps étant apporté par un sérum de lapin immunisé contre la protéine π et l'antigène apporté soit par un sérum humain total, soit par une préparation de protéine isolée - le taux requis pour fixer 2 unités de complément variait de 0,25 mg à 5 mg, en raison de l'instabilité de la protéine.

Quand l'antigène n'avait pas été préalablement chauffé à $56^\circ C$, on observait une fixation très nette du complément par le système immunologique. (6)

Par contre, si l'antigène avait subi le chauffage préalable à 56°C pendant 30 minutes, aucune fixation du complément n'était observée.

De même, ces réactifs soumis à l'immuno-électrophorèse et à la double diffusion selon la méthode d'OUCHTERLONY ont permis de constater également que la réaction de précipitation était abolie, ou fortement diminuée quand l'antigène (sérum ou protéine π) avaient été préalablement chauffés, même pendant moins de 30 minutes.

Cette labilité antigénique est remarquable en regard de celle des lipoprotéines de faible densité, qui, malgré leur fragilité, restent intactes après un chauffage à 56°C pendant 45 minutes (8), et en regard de la β_1C globuline, si labile par ailleurs.

Bien plus, les lipoprotéines de haute densité, vieilles au cours de la conservation à 0°C, ont une réactivité immunologique accrue, malgré un coefficient de diffusion diminué. (9)

Mis à part le cas du fibrinogène, une telle instabilité est exceptionnelle.

L'originalité de tous les caractères précédents a permis aux auteurs français d'assimiler la protéine π à "l'inter-alpha-trypsin-inhibitor", décrit par HEIDE et coll. en 1965 (5), en dépit de la discordance apparente, expliquée plus tardivement, entre la labilité antigénique importante et la stabilité remarquable de l'activité antitryptique.

STRUCTURE DE LA PROTEINE

HEIDE et coll. ont précisé les caractères structuraux de la protéine π (5) isolée par eux à partir de la Fraction III, à l'aide du rivanol et du sulfate d'ammonium.

Cette technique a permis l'obtention de 2,2 g. d'"inter-alpha-trypsin-inhibitor" à partir de 240 g. de Fraction III.

Les données électrophorétiques et les données de l'ultracentrifugation furent confirmées. La position immuno-électrophorétique fut étudiée à partir du sérum humain normal, à l'aide de la technique de HEREMANS (10) OSSERMAN (11).

Quant à la structure de la protéine π , HEIDE et coll. (5) précisent qu'il s'agit d'une glycoprotéine comportant 3,4 % d'hexoses, 3,5 % d'acétylhexosamine, 2,1 % d'acide sialique, et 0,1 % de fucose.

Elle précipite avec le rivanol à pH₈, avec l'acide perchlorique, l'acide trichloracétique, et le sulfate d'ammonium.

L'affinité pour le zinc a été démontrée par M. STEINBUCH et coll. (4) puisque des chiffres variant de 0,07 atome-zinc/molécule de protéine à 3 atomes-zinc/molécule ont été trouvés.

Le taux le plus faible en zinc, trouvé après analyse d'une préparation conservée à - 25° depuis 2 ans a été de 0,35 atome/molécule de protéine.

STRUCTURE DE LA PROTEINE

HEIDE et coll. ont précisé les caractères structuraux de la protéine π (5) isolée par eux à partir de la Fraction III, à l'aide du rivanol et du sulfate d'ammonium.

Cette technique a permis l'obtention de 2,2 g. d'"inter-alpha-trypsin-inhibitor" à partir de 240 g. de Fraction III.

Les données électrophorétiques et les données de l'ultracentrifugation furent confirmées. La position immuno-électrophorétique fut étudiée à partir du sérum humain normal, à l'aide de la technique de HEREMANS (10) OSSERMAN (11).

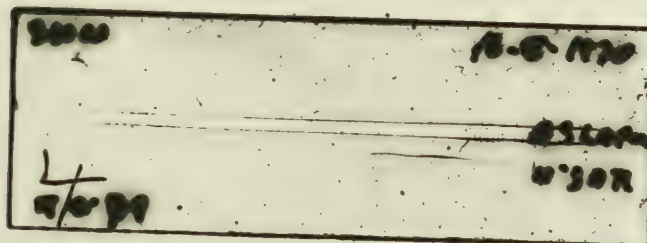
Quant à la structure de la protéine π , HEIDE et coll. (5) précisent qu'il s'agit d'une glycoprotéine comportant 3,4 % d'hexoses, 3,5 % d'acétylhexosamine, 2,1 % d'acide sialique, et 0,1 % de fucose.

Elle précipite avec le rivanol à pH₈, avec l'acide perchlorique, l'acide trichloracétique, et le sulfate d'ammonium.

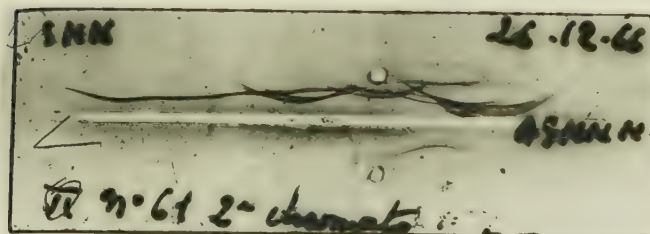
L'affinité pour le zinc a été démontrée par M. STEINBUCH et coll. (4) puisque des chiffres variant de 0,07 atome-zinc/molécule de protéine à 3 atomes-zinc/molécule ont été trouvés.

Le taux le plus faible en zinc, trouvé après analyse d'une préparation conservée à - 25° depuis 2 ans a été de 0,35 atome/molécule de protéine.

- 1° Immunoélectrophorèse (micro-méthode) de la protéine π
contre sérum de lapin immunisé spécifiquement.



- 2° Immunoélectrophorèse (micro-méthode) de la protéine π
contre un anti-sérum humain normal.



Dialysée contre de l'E.D.T.A., à pH 5,3, le taux est tombé à 0,07 atome de zinc par molécule, et après dialyse contre un tampon contenant 5 mg de Zn^{2+} /l, suivie de dialyse contre le même tampon sans Zn^{2+} , le chiffre de 3 atomes de zinc par molécule a été trouvé. Les chiffres témoignent donc d'un enrichissement par rapport au plasma.

Néanmoins, il n'a pas encore été prouvé que le zinc entrerait dans la structure même de la protéine.

Ce fait s'explique par la plus grande concentration plasmatique de l' α_1 antitrypsine (3g/l), alors que la protéine π est à un taux de 200 mg à 300 mg/l.(5)

La protéine π inhibe, quoique plus faiblement, et dans un ordre dégressif, la plasmine, la chymotrypsine et la broméline. L'action antithrombine est nulle.

(cf. tableau)

CARACTERISTIQUES PRINCIPALES DES TROIS ANTIPROTEASES ETUDIEES

	d_1 antitrypsine		d_r macroglobuline	protéine Π
Mobilité électrophorétique	AC GA	d_1 d_1	d_r d_r lente	d_r (inter d) $d\beta$ (>lente β_1, β_2)
Poids moléculaire	45 à 60.000		350.000	180.000
% plasma (g/l)	3 à 4		2,5 à 3	0,2 à 0,3
Inhibition trypsine	+++		++	+++
Inhibition plasmine	++		+++	+
Inhibition thrombine	++		+++	($\frac{+}{-}$)
Inhibition activité esté- rasique des protéases (TAME, BPN ₁)	++		+	+++
Inhibition broméline	+		+	($\frac{+}{-}$)
Inhibition pronase	+		+	($\frac{+}{-}$)
Inhibition élastase	++		++	($\frac{+}{-}$)
Inhibition papaïne	+		+	($\frac{+}{-}$)
Destruction par chauffage à 63°/15 minutes	++		++	-
Rapidité action inhibitrice	+		++	+++

- II - Contrairement à l' α_2 macroglobuline, et comme l' α_1 antitrypsine, la protéine π inhibe l'activité estérasique des protéases.
- III - L'action antiprotéase de la protéine π présente une stabilité exceptionnelle qui contraste avec sa labilité antigénique, elle aussi exceptionnelle.

Tous les dérivés testés (acétylé, succinylé ou traité par le N-Bromo succinimide, oxydé par 0,05M KIO_4) inhibent l'activité antitryptique. (4)

Ainsi, l'activité estérasique de la trypsine envers le T.A.M.E. est-elle inhibée par le dérivé acétylé, à un degré qui est à peine inférieur de 10 % à l'inhibition exercée par la protéine témoin, alors que 65 % de ces groupes amino-libres sont bloqués.

L'activité de la protéine oxydée par 0,05M KIO_4 est un peu plus faible.

Formylée et chauffée, l'activité antitryptique reste intacte. La méthylamine (0,25 M) n'a pas d'effet sur l'activité inhibitrice de la protéine π dans le test caséinolytique, mais détruit cette activité dans le test estérasique, sans doute en l'absence d'un colloïde protecteur. (4)

Signalons également que si la protéine π acétylée conserve son pouvoir inhibiteur, l' α_2 macroglobuline acétylée s'en trouve dépourvue.

Le fait que l'activité antiprotéase de la protéine π résiste à la fois à la chaleur et à la méthylamine dans le système caséinolytique, montre qu'elle correspond au 3ème inhibiteur sérique postulé par RATNOFF et coll. en 1954. (24)

.../

Nous avons procédé au titrage de la protéine à partir d'un certain nombre de sérums normaux et pathologiques.

La méthode employée a été l'inhibition de l'héماغglutination passive.

INHIBITION de l'HEMAGGLUTINATION PASSIVE
--

(I2, I3, I4)

Cette technique consiste à fixer la protéine isolée, sur des érythrocytes humains O Rh⁻ tannés. Les érythrocytes sensibilisés sont alors agglutinés de façon reproductible par un antisérum spécifique.

Un système agglutinant (où l'antisérum spécifique est dilué de façon à titrer quatre unités agglutinantes) est soumis à l'épreuve d'inhibition par des dilutions croissantes de préparation ou de sérum à doser, comparativement à une préparation de protéine purifiée de concentration connue.

Les érythrocytes utilisés sont des globules O Rh⁻ prélevés depuis moins de quatre jours, lavés trois ou quatre fois dans du sérum physiologique, et une dernière fois dans un mélange contenant pour moitié NaCl à 9 %, l'autre moitié étant constituée de tampon phosphate 0,15 M de pH8.

.../

Ce tampon phosphate est obtenu à partir d'une solution de phosphate disodique à 0,15 M, que l'on amène à pH8 en ajoutant une quantité adéquate de phosphate monopotassique à 0,15 M.

Toutes les opérations seront réalisées en solution tamponnée à pH8.

On effectue alors le tannage des globules rouges.

TANNAGE

On utilise une solution à $\frac{1}{20.000}$ d'acide tannique.

Le tannage d'une suspension globulaire à 2,5 % est réalisé à volume égal avec cette solution.

On opère à 37° pendant 15 minutes; on centrifuge à 1.000 tours/minute pendant deux minutes. Le culot obtenu est ensuite lavé deux fois, toujours en tampon-phosphate. On revient alors à la suspension de départ.

SENSIBILISATION DES GLOBULES ROUGES

Elle est effectuée en mélangeant à volume égal la suspension de globules tannés et une solution à 1 % de protéine π .

Là encore, on opère à 37° pendant 15 minutes, puis on procède comme précédemment. Le culot de centrifugation est lavé et remis en suspension dans les conditions initiales. La protéine π est alors fixée sur les érythrocytes.

FABRICATION DES ANTISERUMS

Les antisérums anti-protéine π ont été préparés de la manière suivante :

- un lot de protéine π purifiée a été utilisé pour l'immunisation de lapin.
- la première injection a été faite en utilisant l'adjuvant de FREUND sous la peau de la face plantaire de la patte postérieure.
- les injections de rappel ont été faites par voie souscutanée et intraveineuse.
- pour obtenir de bons antisérums, il faut utiliser des doses de protéine très faibles, de l'ordre de 2 à 5 mg par injection, et ne procéder qu'à un nombre minimum d'injections de rappel.
- les antisérums utilisés sont ceux qui ne nous donnent qu'un arc de précipitation en immuno-électrophorèse.

TITRAGE de l'ANTISERUM

On prépare alors une dizaine de dilutions d'antisérum spécifique, en progression géométrique. Des dilutions d'un sérum normal servent de témoin.

On met alors en présence 0,05 ml de chaque dilution d'antisérum avec 0,05 ml de suspension globulaire sensibilisée, pendant 20 minutes à 4°.

La centrifugation consécutive se fait doucement, à 1.000 tours/minute, pendant une minute.

La plus grande dilution pour laquelle il y a agglutination constitue le titre de l'antisérum. Pour l'étude de l'inhibition de l'héماغglutination passive, on utilise une solution d'antisérum quatre fois plus concentrée (quatre unités agglutinantes).

INHIBITION de l'HEMAGGLUTINATION PASSIVE

On met en présence 0,05 ml de chaque dilution de protéine $\mathcal{N}$ (en progression géométrique) avec 0,05 ml d'antisérum à quatre unités agglutinantes et 0,05 ml de la suspension globulaire sensibilisée. On opère dans les mêmes conditions que précédemment à 4°, le temps de contact étant de 20 minutes. La centrifugation se fait également à 1.000 tours/minute. La lecture est effectuée au miroir grossissant.

Nous avons testé 50 sérums normaux. (cf. tableau)

Nous avons testé deux séries de malades. Dans la première série de malades, nous avons obtenu les résultats suivants :

RESULTATS CONCERNANT LES SERUMS NORMAUX

Le dosage semi-quantitatif effectué sur 50 sérums normaux de donneurs de sang a donné des taux inhibiteurs analogues à ceux du pool de sérums humains normaux.

Cette méthode apprécie au plus la moitié d'une double dilution.

Les résultats normaux exprimés en pourcentage sont donc compris entre 75% et 150 %.

	Taux de dilution	% de la valeur normale
Pool SHH (sérums humains normaux)	I/I6	100
Protéine π 8 g/L	I/640	4000
Sérums normaux (prélevés chez 50 sérums de donneurs de sang du CNTS)	I/I6	100

Exprimés en mg, les taux plasmatiques normaux de protéine π sont donc de $\frac{8g}{40} = 200 \text{ mg/L}$

TITRAGE DE LA PROTEINE γ PAR INHIBITION DE L'HEMAGGLUTINATION PASSIVE

Première série de malades

En tampon phosphate/NaCl de pH8 - Sensibilisation avec une protéine à 8 g/L - Inhibition de 4 unités agglutinantes du sérum de lapin anti-protéine (qui titre I/320)

Diagnostic	Taux inhibiteur	% du taux normal
Pool SHN Protéine 8 g/L	I/8 I/320	I00 4000
I Ictère viral	I/2	25
2 Ictère par rétention	I/8	I00
3 Lithiase rénale	I/4	50
4 Néphrite	I/I0	I25
5 Néphrose lipoïdique	I/4	50
6 Maladie de HORTON	I/8	I00
7 Myélome γ G	I/8	I00
8 Myélome γ A	Néant	Néant
9 Myélome γ A	I/4	50
I0 Myélome	I/2	25
II Myélome	I/4	50
I2 Myélome atypique	I/8	I00
I3 Dysglobulinémie	I/8	I00
I4 a - γ - globulinémie	I/4	50
I5 Cirrhose	I/8	I00

Diagnostic	Taux inhibiteur	% du taux normal
I6 Cirrhose	I/2	25
I7 Cirrhose	I/4	50
I8 Cirrhose	I/8	100
I9 Cirrhose	I/2	25
20 Cirrhose	Néant	Néant
21 Tuberculose pulmonaire	I/I6	200
22 Tuberculose pulmonaire	I/2	25
23 Tuberculose pulmonaire	I/4	50
24 P.C.E.	I/4	50
25 Insuffisance cardiaque et rénale	I/8	100
26 Artériosclérose	I/4	50
27 Artériosclérose	I/2	25
28 Artériosclérose	I/4	50
29 Artériosclérose	I/2	25
30 Artériosclérose	I/8	100
3I Artériosclérose	I/2	25
32 Leucémie lymphoïde chronique	Néant	Néant
33 Leucémie lymphoïde chronique	I/2	25
34 Leucémie aigue myéloblastique	Néant	Néant
35 Anémie hémolytique	I/2	25
36 Marchiafava-Micheli	I/4	50

Nous avons noté, dans la deuxième série de malades, l'état clinique, l'évolution, la numération et la formule sanguine, le taux des protides plasmatiques, ainsi que les électrophorèses sanguines dans certains cas.

.../

1. Madame LAV 27 ans HEPATITE VIRALE

hépatite virale

Complet hépatique : Bb totale : 91 mg/l Ch. total : 1,40
Mac Lagan : 15 uV Popper : 15 uV
Tx de prothrombine : 45 %

Transaminases SGPT : 450 SGOT : 200

2. Madame DEY 46 ans EPITHELIOMA du col utérin

Epithélioma du col utérin traité en 1968 par curiethérapie, puis cobaltothérapie ; actuellement en reprise évolutive locale, se manifestant par des métrorragies. En cours de traitement par la polychimiothérapie.

NFS - H : 2.900.000 L : 10.800 PN : 98 % L : 2 %

VS - 130 - 147 - 150 - 154

Electrophorèse : Alb. : 44 % α 1 : 8 % α 2 : 15 % β : 17 %
 γ : 16 % S/G : 0,79

Protides totaux : 60 g. par l.

3. Madame FAS 67 ans CARCINOMATOSE diffuse

NEOPLASME du sein, opéré en 1968, en reprise évolutive diffuse (métastases hépatiques, osseuses, cérébrales)

NFS - H : 4.700.000 L : 3.600 PN : 57 % PE : 2 %
L : 40 % M : 2 %

VS - 19 - 39 - 49 - 78 TRANSAMINASES : SGPT : 85 SGOT : 350

Complet hépatique : Bb totale : 14 mg - Ch : 2 g/l
Mac Lagan : 2 Popper : 27
Phosphatases alcalines : 64 uB
Tx prothrombine : 80 %

4.

Madame MIN

69 ans

CARCINOMATOSE diffuse

Carcinomatose diffuse, caractérisée par un "lacher de ballons" et un nodule thyroïdien à point de départ inconnu.

NFS - H : 4.200.000 L : 9.800 PN : 64 % PE : 2 % L : 34 %

VS - 35 - 67 - 64 - 120

5.

Madame SAF

69 ans

CARCINOMATOSE diffuse

Métastases hépatiques d'un néoplasme du corps utérin, opéré en 1967, puis irradié en raison de l'envahissement ganglionnaire.

NFS - H : 2.900.000 L : 2.500 PN : 75 % PE 4 % L : 20 %

UREE - 1,90 g/l

Complet hépatique : Bb totale : 3 mg/l Ch. total : 1,30 g/l
Mac Lagan : 7 uV Popper : 28 uV
Kunkel-phénol : 16 uV

Electrophorèse : Alb. : 39 % α_1 : 7 % α_2 : 16 % β : 13 %
 γ : 25 % S/G : 0,64

Protides totaux : 60 g/l

6.

Madame YOU

35 ans

CARCINOMATOSE

Métastases hépatiques, d'un néoplasme colique gauche, opéré en décembre 1969.

NFS - H : 4.900.000 L : 8.800 PN : 67 % L : 31 % M : 1 %

VS - 52 - 78 - 90 - 110

Protides totaux : 72 g/l

Transaminases SGOT : 105

7. Monsieur MOG 77 ans

MYELOME MULTIPLE

Myélome découvert à la suite d'un épisode asthénique anorectique, s'accompagnant d'épistaxis. Actuellement en cours de traitement par le MELPHALAN.

Il existait des géodes crâniennes, iliaques, fémorales et claviculaires. Il s'agissait d'une dysglobulinémie monoclonale de type IGA à chaînes légères Kappa.

NFS - H : 3.500.000 L : 4.300 PH : 61 % PE 2 % L : 36 %

46.000 plaquettes

VS - 137 - 140 - 143

Electrophorèse : Alb. : 25 % α 1 : 2 % α 2 : 8 %
 β : 7 % γ : 58 % S/G : 0,33

Protides totaux : 84 g/l

8. Madame SCH 69 ans

MYELOME MULTIPLE

Myélome multiple mis en évidence par les radiographies du squelette (lacune radiale, claviculaire, humérale et crânienne). Il s'agissait d'une protéine micromoléculaire, monoclonale BJ Kappa sérique, avec traces de BJ Kappa urinaire. Il existait une amylose rénale. La malade décède dans l'insuffisance rénale.

Electrophorèse : Alb. : 46 % α 1 : 2 % α 2 : 12 %
 β : 20 % γ : 20 % S/G : 0,85

9.

Madame MOR

57 ans

LEUCEMIE LYMPHOIDE Chronique

Phase terminale hypoglobulinémique d'une leucémie lymphoïde chronique.

NFS - H : 3.870.000 L : 79.200 PN : 95 % L : 5 %

72.000 plaquettes

10.

Madame FON

69 ans

ANEMIE HYPOCHROME

Anémie hypochrome hyposidérémique réfractaire.

NFS - H : 3.800.000 L : 4.600 PN : 67 % PE : 5% PB : 1 %
L : 25 % M : 2 %

85.000 plaquettes

A signaler que cette malade a été polytransfusée.

Electrophorèse : Alb. : 50 % α_1 : 4 % α_2 : 10 %
 β : 15 % γ : 21 % S/G : 1

Protides totaux : 68 g/l

Complet hépatique normal.

11.

Madame BEN.

62 ans

INSUFFISANCE CARDIAQUE

Décompensation brutale d'une insuffisance cardiaque droite (hépatomégalie douloureuse - oedème des membres inférieurs - reflux hépato-jugulaire - pouls à 112 - TA : 19 - 12).

Episode fébrile surajouté (hémocultures négatives), entraînant la mort dans l'insuffisance cardio-respiratoire.

NFS - H : 4.600.000 L : 12.000 PN : 85 % PE : 15 %

VS - 25 - 56 - 71 - 100

12.

Monsieur BOI

62 ans

INSUFFISANCE CARDIAQUE

+ diabète

Décompensation (dyspnée - épanchement pleural droit - oedème pulmonaire subaigu - hépatomégalie - oedèmes des membres inférieurs) d'une insuffisance cardiaque globale, évoluant depuis 1968.

Diabète gras découvert en 1969, équilibré par un comprimé de GLUCIDORAL.

NFS - H : 3.600.000 L : 10.800 PN : 64 % PE 6 %
L : 29 % M : 1 %

VS - 40 - 76 - 90 - 120

Protides totaux : 65 g/l

13.

Madame CHE

71 ans

INSUFFISANCE CARDIAQUE

Insuffisance cardiaque globale (dyspnée considérable - pouls à 120 - oedèmes des membres inférieurs) secondaire à une obésité monstrueuse (115 kg). Pas de diabète. Mort dans l'insuffisance cardiaque.

NFS - H : 4.000.000 L : 8.600 PN : 55 % PE : 2 % L : 43 %

VS - 55 - 85 - 98 - 122

Protides totaux : 72 g/l

14.

Madame SAU

79 ans

INSUFFISANCE CARDIAQUE

Insuffisance cardiaque (OAP - épanchement pleural droit - fibrillation auriculaire).

NFS - H : 4.500.000 L : 7.400 PN : 88 % L : 11 % M : 1 %

VS - 14 - 31 - 43 - 83

Electrophorèse : Alb. : 48 % α_1 : 3 % α_2 : 9 % β : 13 %
 γ : 27 % S/G : 0,92

Protides totaux : 65 g/l

Complet hépatique normal - urée et glycémie normales

15. Madame VIO

72 ans

INSUFFISANCE CORONARIENNE

Insuffisance coronarienne chez une diabétique équilibrée par 2 comprimés de GLUCIDORAL

NFS - H : 4.400.000 L : 9.000 PN : 91 % PE : 2 % L : 7 %

VS - 17 - 37 - 51 - 93

Protides totaux : 62 g/l

16. Madame DAV.

71 ans

INFARCTUS du MYOCARDE

+ artérite

Infarctus du myocarde en cours de traitement chez une artéritique diabétique (amputation du membre inférieur gauche en 1966 - sympathectomie droite il y a quelques semaines - diabète équilibré par 2 GLUCOPHAGE et 1 GLUCIDORAL).

NFS - H : 4.600.000 L : 6.400 PN : 74 % PE : 5 %
L : 18 % M : 1 %

VS - 22 - 47 - 63 - 98

Protides totaux : 76 g/l

Transaminase SGTP : 30 SGOT : 45

17. Monsieur VIT

50 ans

INFARCTUS DU MYOCARDE

Infarctus du myocarde en cours de traitement

NFS - H : 4.000.000 L : 8.500 PN : 57 % PE : 2 % L : 39 %
M : 2 %

VS - 9 - 27 - 40 - 92

Transaminases SGPT : 40 SGOT : 45

18. Madame LE F. 55 ans

INFARCTUS DU MYOCARDE

Infarctus du myocarde en cours de traitement chez une artéritique connue.

NFS - H : 4.100.000 L : 5.300 PN : 56 % PE : 2 % L : 31 %
M : 1 %

VS - 22 - 47-65 - 102

Protides totaux : 76 g/l

19. Madame BOD 73 ans

CIRRHOSE ETHYLIQUE

Cirrhose éthylique traitée en 1968 par une anastomose porto-cave, hospitalisée pour troubles digestifs rapportés à une hernie hiatale.

NFS - H : 3.800.000 L : 4.300 PN 64 % L : 34 % M : 2 %

VS - 7 - 13 - 27 - 89

Protides totaux : 60 g/l

Bb totale : 3 mg Ch. total : 1,40 g Mac Lagan : 7 uV
Transaminases SGPT : 5 SGOT : 10

20. Madame MAR 64 ans

CIRRHOSE ETHYLIQUE

Poussée ictéro-ascitique et hémorragique chez une cirrhotique éthylique.

NFS - H : 3.060.000 L : 5.100 PN : 57 % L : 41 % M : 2 %

VS - 37 - 70 - 90 -120 Protides totaux : 78g/l

Electrophorèse : Alb. : 33 % α 1 : 2 % α 2 : 6 % β : 15 %
 γ : 44 % S/G : 0,49

Tx de prothrombine : 32 %

Transaminases : SGOT : 80 SGPT : 25

21. Madame TAI

42 ans

CIRRHOSE ETHYLIQUE

Poussée ictéro-ascitique chez une éthylique

NFS - H : 3.500.000 L : 5.000 PN : 65 % L : 35 %

VS - 6 - 17 - 30 - 95

Electrophorèse : Alb. : 43 % α_1 : 2 % α_2 : 9 % β : 11 %
 γ : 35 % S/G : 0,75

Protides totaux : 76 g/l

Complet hépatique : Bb totale : 25 mg Mac Lagan : 5 uV
Popper : 23 uV Tx de prothrombine : 50 %

Transaminases SGOT = 30 SGPT = 40

22. Madame TIR.

47 ans

CIRRHOSE ETHYLIQUE

Poussée ictéro-ascitique chez une éthylique.

NFS - H : 2.800.000 L : 6.500 PN : 75 % L : 22 %

VS - 36 - 72 - 92 - 138

Protides totaux : 84 g/l

Tx de prothrombine : 60 %

Transaminases SGPT : 35 SGOT : 75

23. Monsieur LOY

55 ans

DIABETE

Diabète traité par GLUCIDORAL et DOLIPOL. Actuellement en décompensation modérée (glycémie à 2 g/l) due à la négligence du malade (arrêt volontaire des hypoglycémiants).

NFS - H : 4.200.000 L : 5.000 PN : 60 % L : 38 %

VS - 15 - 28 - 42 - 104

Protides totaux : 72 g/l

Complet hépatique normal

24. Madame MER.

86 ans

DIABETE

Diabète découvert en mai 1969, équilibré par 2 comprimés de GLUCIDORAL ; actuellement en poussée jugulée par le DAONIL.

NFS - H : 4.500.000 L : 8.200 PN : 78 % L : 19 % M : 3 %

VS - 36 - 66 - 71 - 112

25. Madame MAR'

DIABETE

Diabète en poussée acido-cétosique (glycémie à 4,25 g/l) découvert à la suite d'un amaigrissement de 10 kg, s'accompagnant d'une staphylococcie cutanée ; en cours de traitement par l'IZM.

NFS - H : 3.650.000 L : 9.800 PN : 77 % L : 27 % M : 1 %

VS - 35 - 60 - 70 - 119

Protides totaux : 80 g/l

26. Madame COU

53 ans

ULCERE du DUODENUM

Ulcère du duodénum en poussée, clinique et radiologique, chez une bronchitique chronique, ne posant pas actuellement de problèmes respiratoires.

NFS - H : 4.400.000 L : 8.600 PH : 54 % PE : 2 %
L : 39 % M : 5 %

VS - 10 - 23 - 37 - 83

27. Madame CAU

58 ans

SPASMOPHILIE

Spasmophilie normocalcique (calcium : 96 g/l - magnésium 218 mg/l) se manifestant cliniquement par des fourmillements des extrémités. Pas de signe de TROUSSEAU. Pas de signes électriques de tétanie à l'électro-myogramme.

Insuffisance coronarienne ancienne.

NFS - H : 4.450.000 L : 7.000 PH : 51 % PE : 2 %
L : 43 % M : 4 %

28. Madame MAL

80 ans

HEMIPLEGIE

Hémiplégie gauche chez une insuffisante cardiaque bien équilibrée par la digitaline.

NFS - H : 4.400.000 L : 9.700 PH : 72 % L : 28 %

VS - 65 - 104 - 120 - 128

29. Madame ROS

71 ans

HEMORRAGIE MENINGEE

Hémorragie méningée se manifestant par un coma hémiparétique, affirmée par la ponction lombaire. L'EEG évoquait une malformation vasculaire.

La malade décède dans le coma, après une infection à levures bien jugulée.

NFS - H : 4.200.000 L : 9.800 PN : 68 % L : 31 % M : 1 %

VS - 23 - 50 - 65 - 105

Urée et glycémie normales.

30. Madame MAN

67 ans

DELIRE PSYCHOTIQUE

Délire psychotique ayant nécessité un placement d'office dans un établissement psychiatrique.

NFS - H : 4.100.000 L : 9.800 PN : 54 % PE : 1 % L : 40 %

VS - 12 - 28 - 43 - 90

31. Madame IKEN

29 ans

ANGINE FEBRILE

Angine fébrile à 40 ° s'accompagnant de polyadénopathie vraisemblablement streptococcique (fréquentes répétitions, albuminurie post-angineuse fréquente Paul et BUNEL négatif test de toxoplasme négatif)

Très bien régressive sous traitement pénicillinique.

NFS - H : 4.300.000 L : PN : 89 % L : 11 %

VS - 12 - 25 - 41 - 89

32. Madame JAF

76 ans

PCE

Polyarthrite chronique évolutive atteignant les mains et la colonne cervicale.

NFS - H : 3.800.000 L : 8.200 PN : 82 % L : 18 %

VS - 91 - 120 - 126 - 132

33. Madame LAIE

77 ans

ARTHROSE

Arthrose des mains, du bassin et du rachis, en poussée douloureuse, s'accompagnant d'ostéoporose, en cours de traitement par les antiinflammatoires, l'oestrogénothérapie et calcithérapie.

NFS - H : 4.300.000 L : 6.000 PN : 57 % PE : 4 %
PB : 2 % L : 30 % M : 6 %

VS - 30 - 58 - 70 - 103

Electrophorèse : Alb. : 55 % α 1 : 2 % α 2 : 12 %
 β : 15 % γ : 16 % S/G : 1,22

Protides totaux 60 g/l

34. Madame COS

82 ans

OSTEO-PORO-MALACIE

Déformation importante du rachis, s'accompagnant d'arthrose vertébrale, due à une ostéoporomalacie en cours de traitement par le CYCLADIENE et le calcium.

NFS - H : 4.700.000 L : 8.000 PN : 70 % PE : 1 %
L : 27 % M : 2 %

VS - 12 - 29 - 42 - 77

35. Monsieur GAM

23 ans

CHOC ANAPHYLACTIQUE

Choc anaphylactique en cours de traitement par
l'HEMISUCCINATE d'HYDROCORTISONE.

NFS - H : 4.000.000 L : 13.200 PH : 93 % L : 7 %

VS - 14 - 33 - 49 - 94

Protides : 65 g/l

36. Monsieur VIL

72 ans

ARTERITE

Artérite des membres inférieurs, ayant nécessité, il y a
quelques semaines, une sympathectomie lombaire bilatérale,
en raison de l'oblitération des deux fémorales superficielles.

NFS - H : 4.100.000 L : 8.400 PH : 68 % L : 27 % M : 5 %

VS - 23 - 47 - 54 - 84

37. Mademoiselle MAR

18 ans

DIABETE INSIPIDE

Diabète insipide, clinique et biologique, rapporté à une
anomalie de la partie postérieure du 3ème ventricule.

NFS - H : 4.000.000 L : 4.800 PH : 63 % PE : 2 %
L : 32 % M : 3 %

VS - 60 - 96 - 113 - 126

Protides totaux : 76 g/l

38. Madame GIL

66 ans

ATHERO-SCLEROSE

Athéro-sclérose considérable, caractérisée par une
artérite des membres inférieurs (amputation de la cuisse
en septembre 1969) et des troubles psychiques confusionnels.

NFS - H : 3.500.000 L : 7.600 PH : 74 % P3 : 1 %
L : 20 % M : 5%

VS - 28 - 60 - 80 - 110

TITRAGE DE LA PROTÉINE^W PAR INHIBITION DE L'HEMACGLUTINATION PASSIVE

Deuxième série de malades

Diagnostic	Taux inhibiteur	% du taux normal
Pool SHN Protéine 8 g/L	I/I6 I/320	I00 4000
I Hépatite virale	I/I6	I00
2 Epithélioma col utérin	I/I6	I00
3 Carcinomatose diffuse	I/8	50
4 Carcinomatose diffuse	I/I6	I00
5 Carcinomatose diffuse	I/4	25
6 Carcinomatose	I/I6	I00
7 Myélome multiple	I/I6	I00
8 Myélome multiple	I/8	50
9 Leucémie lymphoïde chronique	I/I6	I00
I0 Anémie hypochrome	I/I6	I00
II Insuffisance cardiaque	I/I6	I00
I2 Insuffisance cardiaque	I/I6	I00
I3 Insuffisance cardiaque	I/I6	I00
I4 Insuffisance cardiaque	I/I6	I00
I5 Insuffisance coronarienne	I/8	50
I6 Infarctus du myocarde	I/I6	I00

Diagnostic	Taux inhibiteur	% du taux normal
I7 Infarctus du myocarde	I/8	50
I8 Infarctus du myocarde	I/8	50
I9 Cirrhose éthylique	I/8	50
20 Cirrhose éthylique	I/8	50
2I Cirrhose éthylique	I/8	50
22 Cirrhose éthylique	I/8	50
23 Diabète sucré	I/4	25
24 Diabète sucré	I/I6	100
25 Diabète sucré	I/8	50
26 Ulcère du duodénum	I/I6	100
27 Spasmophilie normocalcémique	I/8	50
28 Hémiplégie	I/I6	100
29 Hémorragie méningée	I/8	50
30 Délire psychotique	I/8	50
3I Angine fébrile	I/8	50
32 Polyarthrite chronique évolutive	I/8	50
33 Arthrose	I/32	200
34 Ostéo-poro-malacie	I/8	50
35 Choc anaphylactique	I/8	50
36 Artérite	I/I6	100
37 Diabète insipide	I/8	50
38 Diabète insipide	I/2	12 50

C O N C L U S I O N

Le titrage de la protéine Π a pu être effectué par inhibition de l'hémagglutination passive. Avec cette méthode les taux inhibiteurs normaux étaient en moyenne de 1/16ème, ce qui correspond à un chiffre de 200 mg/l.

Nous avons procédé au titrage de la protéine Π avec cette méthode dans un certain nombre de cas pathologiques.

Dans l'état actuel de nos recherches, avec la technique semi-quantitative employée (inhibition de l'hémagglutination passive) nous avons observé :

I/ quelques cas de diminution importante de la concentration plasmatique de la protéine

- le premier cas concerne un myélome multiple de type IgA, où la diminution est particulièrement nette, contrastant avec la valeur normale des taux observés dans cinq autres myélomes;

- deux malades atteints de leucémie lymphoïde chronique ont été étudiés : chez l'un, il existait un effondrement du taux de la protéine Π (il s'agit de notre deuxième cas), chez l'autre, le taux n'était diminué de façon significative;

.../

- le troisième cas concerne une leucémie aiguë myéloblastique. Là encore le taux est effondré;
- le quatrième cas est une artérite grave des membres inférieurs. Sur un grand nombre d'observations d'athéroscléroses, il s'agit du seul cas où une diminution très franche de la concentration plasmatique de la protéine V fut observée.

Ces quatre cas nous incitent à penser qu'il faut une pathologie très grave et très évolutive pour entraîner un abaissement significatif du taux plasmatique.

II/ Aucune augmentation n'a été notée, contrairement à ce que l'on observe dans la pathologie des immunoglobulines (myélome, maladie de Waldenström), dans la pathologie de l'haptoglobine, du fibrinogène, de l'orosomucoïde, pathologie qui donne pourtant lieu à des augmentations extrêmement marquées au cours des processus aigus ou subaigus.

La protéine V se comporterait plutôt comme la céruloplasmine, protéine dont les concentrations plasmatiques varient peu, sauf dans la maladie de Wilson où elle est effondrée.

Les études immunologiques modernes nécessitent des réactifs nombreux et variés; la possession de sérum de malades très pauvres, ou complètement dépourvus en une protéine donnée, est particulièrement précieuse : c'est le cas des sérums de Wilsoniens en ce qui concerne la céruloplasmine, c'est le cas de nos quatre observations, en ce qui concerne la protéine V .

B I B L I O G R A P H I E

- 1) STEINBUCH (M) et LOEG (J)
Isolation of an d_2 globuline from human plasma.
Nature. 192,II96,II97,(I96I).
- 2) STEINBUCH (M) et QUENTIN (M).
- 3) STEINBUCH (M) et LOEB (J); in H. Peeters ; (Ed).
Isolement d'une α globuline à partir du plasma
humain
PROTIDES OF TRE BIOLOGICAL FLUIDS ; Proc.10th Colloq.
Bruges, 1961, Elsevier, Amsterdam,
1962, p 128.
- 4) STEINBUCH (M), AUDRAN (R), REUGE (C) et BLATRIX (Ch).
Etude d'une α_2 globuline contenant du zinc : la
protéine π .
PROTIDES OF THE BIOLOGICAL FLUIDS, Vol 14,I966,
Proc 40th Colloq, Bruges, 1966, Elsevier,
Amsterdam, p185.
- 5) HEIDE (K), HEIMBURGER (N), HAUPT (H).
An inter-alpha-trypsin inhibitor. of human serum.
CLINICA CHIMICA ACTA II, 1965,82-85.
- 6) STEINBUCH (M), AUDRAN (R).
Nouvelles données concernant la protéine π .
Proc, 10th Congr.europ.Soc.Haemat.Strasbourg,1965 ; part
II,pp912-916, (Karger,Basel/New York 1967).

- 7) AUDRAN (R) et STEINBUCH (M).

Action sur le complément de trois métalloprotéines isolées du sérum humain : la céruloplasmine, la transferrine et la protéine γ .

PROTIDES OF BIOLOGICAL FLUIDS, Vol 14, 1966, Elsevier Publishing Company, Amsterdam.

- 8) BRINER (WW), RIDDLE (JW) and CORNWELL (DG)

Studies on the immunochemistry of human low density lipoproteins utilising an hemoagglutination technique.

J exp Med 110:1 (1959)

- 9) DELALLA (L), LEVINE (L) and BROWN (RK).

Immunologic studies of human high density lipoproteins
J exp Med 106; 261-271, (1957)

- 10) HEREMANS (JF), HEREMANS (M Th) et SCHULTZE (HE).

PROTIDES OF BIOLOGICAL FLUIDS, 6th Colloq Bruges, 1958, Elsevier, Amsterdam 1959 p166

- 11) OSSERMAN (EF).

J. immunol 84 1960 84, (1960) 93

- 12) AUDRAN (R), MATTE (C) et STEINBUCH (M).

Détermination des facteurs Gm(a), Gm(b), et Gm(x) à l'aide de SNagg (sérum normaux agglutinants) pour une réaction d'hémagglutination passive.

Rev Franç Etudes cliniques et biologiques, 1966, II, 197

- 13) STAVISKY (AB)

Haemagglutination and Haemagglutination-inhibition reactions with tannic acid and bisdiazotides benzidine-protéin-conjugated érythrocytes.

IMMUNOLOGICAL METHODS, Ed ACKROYD, Blackwell Sc Public 1964 p363.

- 14) STEINBUCH (M) et AUDRAN (R) et MATTE (C)
The detection of Gm(a) specificity by passive
haemagglutination using normal anti-Gm(a) serum
(SNagg).
Vox.SANG. 1965,10,744
- 15) SOULIER (JP), BLATRIX (Ch), et STEINBUCH (M)
Presse médicale, 1964,1233.
- 16) SCOTT (TA), MELVIN (E).
Anal. Chem, 25(1953), 1656.
- 17) BELCHER (R), NUTTEN (AJ), SAMBROOK (M).
Anal, 79(1954),201
- 18) WARREN (L)
J, Biol. Chem, 234(1959),1971.
- 19) KABAT (EA), MAYER (M)
Experimental immunochemistry, 2nd Ed Ch Thomas
Springfield, 1961, p562.
- 20) BLATRIX (Ch), VIGNAL (A), STEINBUCH (M)
Technique de préparation d'un fibrinogène actif pour
les dosages d'activité fibrinolytique HEMOSTASE,3(1963)
179.
- 21) BUNDY (HF) et MEHL (JW).
I) Trypsin inhibitor of human serum. II) Isolation
of the inhibitor and its partial characterization.
J, BIOL. CHEM, 234, 1124-1128.(1959).
- 22) SCHULTZE (HE HEIDE (K) et HAUPT (H).
antitrypsin aus human serum.
Klin.Wschr.40,427-429 (1962)
- 23) STEINBUCH (M) et AUDRAN (R).
Une globuline sérique humaine de labilité inhabituelle
la protéine π .
CR. Acad.Sc. PARIS,t260p 7058-7060(28 juin 1965)/.

- 24) RATNOFF (OD), LEPOW (IH), et MILLEMER (Z)

The multiplicity of plasmin inhibitors in human serum,
demonstrated by the effect of primary amino-compounds
Bull. Johns Hopkins Hosp. 1954, 94, 169.

- 25) STEINBUCH (M), BLATRIX (Ch), et Coll.

Action anti-protéase de l' α_2 macroglobuline.
Revue Française d'études cliniques et biologiques,
1968, N°2, Vol 13, pp 142-152 et pp 179-186.

- 26) AUDRAN (R), et STEINBUCH (M) in Peeters Ed.

Protides of the biological fluids - Proc 13th Colloq
Bruges, 1965, Elsevier, Amsterdam, 1966, p463

- 27) PETERKOFISKY (A), LEVINE (L) and BROWN (RK).

Quantitative estimation of antigens by complement
fixation : studies of the heat labile α_2 glycoprotein
J Immunol - 76 : 237,242 (1956) -

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1970

T H E S E

N°

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

PAR

VU

et PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR
DE L'ACADEMIE DE PARIS



2 h. 4. 7
Hosol

Maller

Monsieur BRIGNONEN H ^{ervé}
né le 3 AVRIL 1945 à Beaugency (Loiret)

Administrateur Provisoire
de la Faculté de Médecine

Shan
19

Présentée et soutenue publiquement le

TITRAGE DE LA PROTEINE γ PAR INHIBITION DE L'HEMAGGLUTINATION PASSIVE
EVALUATION DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE
CHEZ LE SUJET NORMAL ET DANS DES ETATS PATHOLOGIQUES

Président : Monsieur le Professeur HAZARD

Hazard

